



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0098

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. G. Kuschinsky

ÜBER DIE EMPFINDLICHKEIT DES RATTENHERZENS
GEGENÜBER SAUERSTOFFMANGEL
UNTER DEM EINFLUSS VERSCHIEDENER NARKOTIKA

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
MARGOT PETRASCH
aus Koblenz



MAINZ 1962

Dekan: Prof. Dr. Dr. K. Lang

Referent: Prof. Dr. med. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 1962



GESAMTHERSTELLUNG

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALT

- A. Einleitung
- B. Methodik
- C. Versuchsergebnisse
- D. Diskussion
- E. Zusammenfassung
- F. Literatur

A. EINLEITUNG

Die Stoffwechselbestimmungen an narkotisierten Ratten von KLAUTKY (1958) haben ergeben, daß alle untersuchten Narkotika, mit Ausnahme des Äthanol, zu einer Verminderung des Grundumsatzes gegenüber nicht narkotisierten Tieren führen. Da die Senkung des Grundumsatzes bei den einzelnen Narkotika verschieden groß war, folgerte KLAUTKY, daß die verwendeten Substanzen einen spezifischen Einfluß auf den Stoffwechsel der Tiere haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde von folgender Überlegung ausgegangen: Wenn die einzelnen Narkosemittel den Grundumsatz verschieden stark herabsetzen, dann heißt das, daß der Sauerstoffbedarf der damit narkotisierten Tiere verschieden groß ist. Registriert man das Aktionspotential des Herzens mit Hilfe des Elektrokardiogramms (EKG), so muß sich, bei stetiger Verringerung des Sauerstoffangebotes, in Abhängigkeit von dem benutzten Narkotikum eine Veränderung im EKG bemerkbar machen.

Es wurden Versuche durchgeführt, um die Empfindlichkeit des Herzens narkotisierter und nicht-narkotisierter Tiere gegenüber Sauerstoffmangel zu bestimmen. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen kann für die Anästhesie von Bedeutung sein. Danach ist zu erwarten, daß bei gleicher Toxizität solche Narkotika, durch die der Sauerstoffbedarf herabgesetzt wird, bei gleichzeitigem Sauerstoffmangel besser toleriert werden als solche, bei denen der Sauerstoffbedarf erhöht ist. Insbesondere müßte bei der Anästhesie von Patienten mit einer Thyreotoxikose oder mit einem Herzfehler, der die Sauerstoffversorgung einschränkt, ein Narkotikum gewählt werden, welches den Sauerstoffbedarf nicht steigert.

B. METHODIK

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Ratten im Gewicht von 120-200 g durchgeführt. Nach jedem Versuch wurde für die Tiere eine Pause von mindestens 8 Tagen eingehalten. Da nach 8 Wochen festgestellt wurde, daß die Tiere trotz konstanter Dosierung der Narkotika merklich später aus der Narkose erwachten als zu Beginn der Versuche, wurden die Untersuchungen an neuen Tieren fortgesetzt. Die Ergebnisse waren durchschnittlich die gleichen.

In zwei Versuchsreihen wurde die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel bestimmt. Dazu wurden die Tiere in einen Exsikkator ge-

bracht, in dem durch Abpumpen Sauerstoffmangel erzeugt wurde, bis sich das EKG merklich änderte. Da man aus dieser Versuchsanordnung nicht ersehen kann, ob der Sauerstoffmangel oder der Unterdruck von entscheidendem Einfluß auf das Ergebnis ist, wurden in einer zweiten Versuchsreihe dieselben Untersuchungen an solchen Tieren durchgeführt, die 6 Tage hindurch mit 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag DL-Thyroxin subc. vorbehandelt waren. Wenn der Sauerstoffverbrauch entscheidend war, dann mußte in der zweiten Serie die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel größer sein.

Bei allen Versuchen wurde die zweite Ableitung (rechter Vorderfuß - linker Hinterfuß) des EKG gewählt, da hierbei der QRS-Komplex am deutlichsten ausgeprägt ist. Das EKG wurde nicht während des ganzen Versuchs registriert, sondern jeweils bei 0,1 und 0,2 atu (Atmosphärenunterdruck) und von da an im Abstand von 0,05 atu. Die Aufzeichnung erfolgte mittels eines EKG-Direktschreibers bei einer Geschwindigkeit von 50 mm/sec. Bei Eintritt der ersten deutlichen Veränderung wurde der Versuch beendet.

Als deutliche Veränderung galt:

1. eine Bradycardie. Die Entfernung zweier aufeinanderfolgender R-Zacken mußte mindestens 2 mm größer sein als beim Ausgangselektrokardiogramm,
2. eine Erhöhung oder Abflachung der T-Welle,
3. eine Hebung oder Senkung der ST-Strecke.

Um festzustellen, ob man entsprechende Ergebnisse erhält, wenn man den Tod der Tiere abwartet, wurden Vorversuche mit 60 Mäusen durchgeführt. Dabei wurde der Tod von je 20 Mäusen, die mit Barbitol und Äthanol narkotisiert waren, und von 20 unnarkotisierten Tieren registriert. Die Versuchsbedingungen waren hierbei dieselben wie in den Hauptversuchen an Ratten. Die Ergebnisse entsprachen qualitativ denjenigen der Hauptversuche, bei denen jedoch als Maß für die Schädigung durch Sauerstoffmangel die oben erwähnten Veränderungen des EKG betrachtet wurden.

Zur Durchführung des Versuches wurde ein Exsikkator von 10 l evakuiert. Durch die Öffnung des Stopfens wurden die Ableitung der Einstichelektrode zur Aufnahme des EKG und der Anschluß der Vakuumpumpe geführt. Zur Evakuierung wurde eine Ölpumpe verwendet, um in konstanter Zeit einen bestimmten Unterdruck zu erreichen. Die Ölpumpe war so eingestellt, daß innerhalb von 25 Minuten ein Unterdruck von 0,8 atu erreicht wurde. Diese Geschwindigkeit wurde gewählt, weil in einer Reihe von Vorversuchen festgestellt wurde, daß bei einer schnelleren Evakuierung (0,8 atu in 7 Minuten)

die Veränderung im EKG so plötzlich auftrat, daß eine genaue Registrierung nicht möglich war und ein Teil der Tiere vor Abbruch der Versuche starb. Der Unterdruck wurde mit einem Dosenmanometer gemessen.

Die Dosierung der Narkotika wurde so gewählt, daß sich die Tiere nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten konnten und für die Dauer der Versuche nicht erwachten.

Folgende Narkotika wurden untersucht:

1. Natrium-diaethylbarbituricum (Barbital-Natrium)
180 mg/kg Körpergewicht als 10%ige Lösung intraperitoneal. Die Narkose trat in ca. 30 Minuten ein.
2. Halothane
Die Narkose wurde mit hoher Konzentration begonnen, bis die Tiere sich nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten konnten, und mit 1,5 Volumenprozent fortgesetzt.
3. Äther
Die Narkose wurde mit hoher Konzentration eingeleitet und mit 5 Volumenprozent fortgeführt.
4. Äthanol
50 ml/kg Körpergewicht als 12%ige Lösung per os mit Sonde. Die Narkose trat in ca. 15 Minuten ein.

Dieser hohe Verdünnungsgrad wurde für Äthanol gewählt, nachdem bei Versuchen aufgefallen war, daß die Narkose hierbei tiefer wurde als bei einer höheren Konzentration. 12 ml/kg einer 48%igen Lösung genügten nicht, um eine genügend tiefe Narkose zu erreichen, obwohl der absolute Alkoholgehalt derselbe war. Trotz Erhöhung der Dosis trat im zweiten Fall die Narkose wesentlich später ein und hielt länger vor. Bei dieser hohen Konzentration starben zwei von sechs Tieren kurz nach Gabe des Narkotikums.

I. Versuchsserie ohne Thyroxin-Vorbehandlung

1. Mit Narkose

Die Ratte wurde gewogen und mit einer der oben erwähnten Substanzen narkotisiert, so daß die Tiefe der Narkose den genannten Anforderungen entsprach. Das Tier wurde in Rückenlage auf einem Holzbrett, das in den Exsikkator paßte, an Vorder- und Hinterfüßen angebunden, die Einstichelektroden in die Muskulatur eingestochen und das Brett mit der Ratte in den Ex-

sikkator gelegt. Während der Evakuierung wurde bei 0,1, 0,2 atu und von da an alle 0,05 atu das EKG registriert. Um eine Gasembolie zu vermeiden, ließ man nach Beendigung des Versuches die Luft so langsam einströmen, daß innerhalb 10 Minuten der Außendruck erreicht war.

2. Ohne Narkose

Eine zweite Versuchsreihe wurde mit unnarkotisierten Ratten durchgeführt. Die Aufzeichnung dieser EKG bereitete Schwierigkeiten, denn nicht-narkotisierte Ratten sind im allgemeinen so unruhig, daß in dem registrierten EKG die Herzaktion durch die hinzukommenden Muskelpotentiale infolge Muskelkontraktionen völlig verdeckt wird. Es mußte deshalb versucht werden, die Bewegungsfreiheit der Tiere so einzuschränken, daß ein Ruhe-EKG aufgenommen werden konnte.

Zu diesem Zweck wurde ein Käfig nach Angaben von LUTZ gebaut, der so klein war, daß sich die Ratte kaum bewegen konnte. Auf dem Boden dieses Käfigs war in Höhe der Vorder- und Hinterfüße je ein angefeuchteter Filzstreifen, der als Elektrode diente, befestigt. Die Ratte mußte so in den Käfig gesetzt werden, daß ihre Füße diese Streifen berührten. Nach kurzer Zeit beruhigte sie sich, so daß das EKG gut geschrieben werden konnte. Mit zunehmendem Sauerstoffmangel trat aber auch hier eine so starke Erregung des Tieres ein, daß es aus oben genannten Gründen nicht sinnvoll war, die abgeleiteten Potentiale weiter aufzuzeichnen.

Mit Hilfe einer anderen Methode konnten die Versuche jedoch durchgeführt werden. Hierbei war die Ratte in einen etwa 5 cm breiten Filzstreifen fest eingeschnürt; die Atmung durfte dadurch nicht behindert werden. Die beiden Enden des Filzstreifens waren an einem Stativ im Exsikkator so angebunden, daß die Ratte frei schwebte. Um die beiden Stechelektroden befestigen zu können, wurde das Tier kurz mit Äther narkotisiert. Nachdem es wieder erwachte, bewegte es sich heftig, konnte sich aber aus dem Filzstreifen nicht befreien, da es keinen Abstützungspunkt hatte. Damit sich das Tier möglichst schnell beruhigte, wurde der Exsikkator mit einem Tuch abgedunkelt. Nach etwa 5 Minuten konnte mit der Evakuierung begonnen werden. Mit zunehmendem Sauerstoffmangel trat erneut Erregung auf. Da aber das Tier schnell ermüdete, konnte man das EKG gut registrieren.

Weiterhin wurden Versuche an narkotisierten und nicht-narkotisierten Mäusen durchgeführt, um festzustellen, ob man die gleichen Ergebnisse erhält, wenn man den Tod der Tiere abwartet. In dieser Reihe wurde nur die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel in Veronal- und Äthanolnarkose

bestimmt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 und 5 zusammengestellt.

Statistische Berechnung

Für jedes Narkosemittel wurde der Mittelwert des Unterdruckes, bei dem die charakteristische Veränderung auftrat, und seine mittlere Streuung berechnet.

Im folgenden wird anhand der Versuchsergebnisse von Veronal eine Berechnung durchgeführt.

X = Unterdruck in atu (Einzelwerte)

n = Anzahl der Einzelwerte

$$\bar{x} = \frac{\sum X}{n} = \text{Mittelwert}$$

$$\Delta \bar{x} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \text{mittlere Streuung des Mittelwertes}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \sum X\bar{x}}{n - 1}} \quad \Delta \bar{x} = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \sum X\bar{x}}{n \cdot (n - 1)}}$$

$$\text{Mittelwert und mittlere Streuung} = \bar{x} \pm \Delta \bar{x}.$$

Beispiel:

$$n = 20$$

$$\text{Summe der Einzelwerte: } \sum X = 11,85$$

(Die Einzelwerte sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.)

$$\bar{x} = \frac{11,85}{20} = 0,592$$

$$\text{Summe der Abweichungsquadrate: } \sum X^2 = 7,0675$$

$$\sum X^2 = 7,0675$$

$$- \sum X \cdot \bar{x} = - 7,0152 \quad \Delta \bar{x} = \sqrt{\frac{0,0523}{20 \cdot 19}}$$

$$\sum X^2 - \sum X \cdot \bar{x} = 0,0523 \quad \Delta \bar{x} = \pm 0,0113$$

Mittelwert und mittlere Streuung des Mittelwertes:

$$\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 0,592 \pm 0,0113 \text{ (atu)}$$

C. VERSUCHSERGEBNISSE

Im folgenden wird für jedes der genannten Narkotika der ersten Versuchsserie ein Beispiel angeführt.

1. Barbitalnarkose

Es wurden insgesamt 20 Versuche durchgeführt.

Eine Ratte im Gewicht von 140 g wurde mit 180 mg/kg Körpergewicht einer 10%igen Lösung narkotisiert. Die erste deutliche Veränderung war eine Brady-cardie (siehe Abbildung 1), die bei 0,6 atu auftrat.

Anzahl der Versuche: $n = 20$

Mittelwert des Druckes: $\bar{x} = 0,593$ atu

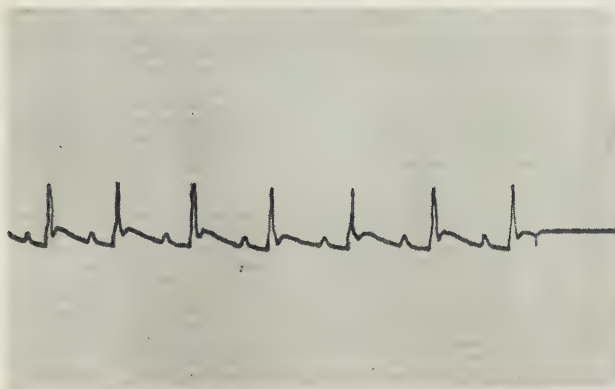
Mittlere Streuung des Mittelwertes: $\Delta \bar{x} = \pm 0,012$ atu

Die Schädigung des Herzens durch Sauerstoffmangel zeigte sich bei den Versuchen mit Barbitol in fast allen Fällen durch eine Bradycardie an. Die Verteilung der einzelnen Drucke ist aus der Tabelle 1 ersichtlich. Es geht daraus hervor, daß die einzelnen Werte nicht wesentlich streuen (von 20 Werten liegen 9 bei 0,6 atu).

Tabelle 1 O₂-Mangelsymptome bei Ratten im EKG in Abhängigkeit vom Unterdruck. Vergleich verschiedener Narkotika.
Jedes x bedeutet einen Versuch.

1. Versuchsreihe ohne Thyroxin-Vorbehandlung

Unterdruck in atu	Barbitol	Halothane	ohne Narkose	Äther	Äthanol
0,3					
0,35					
0,4				x	xxxx
0,45			x	xxxxx	xxx
0,5	xxx	xxx	xxx	xxxxx	xxxxxx
0,55	xxx	xxx	xxxxxxxx	xxxxx	xxxx
0,6	xxxxxxxx	xxxxxxxx	x	xxxxxx	xx
0,65	xxxx	xxxx	x	x	x
0,7	x	x			



0,1 atu

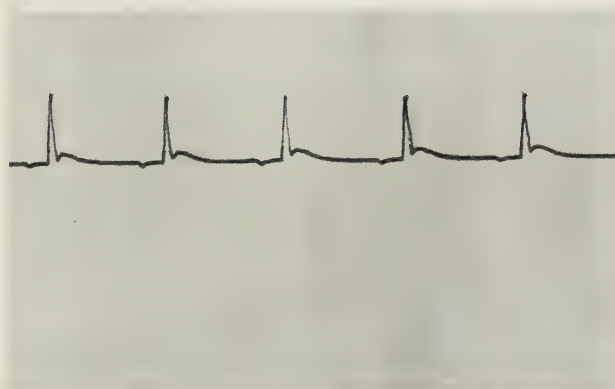
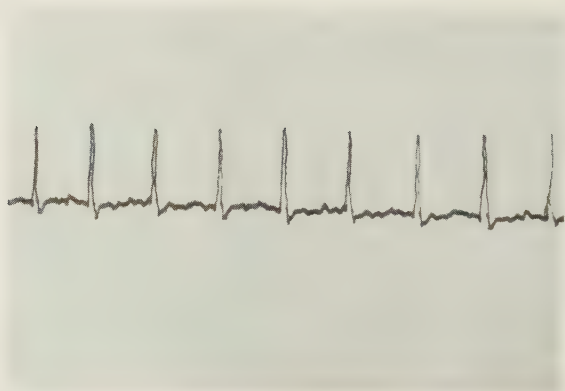


Abbildung 1

0,6 atu



0,1 atv

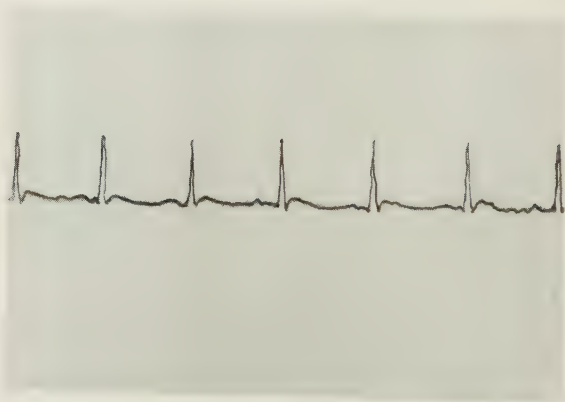


Abbildung 2

0,6 atv

2. Versuchsreihe mit Thyroxin-Vorbehandlung

Unterdruck in atu	Barbital	Halothane	ohne Narkose	Äther	Äthanol
0,25					xx
0,3		x	x	xxx	xxxxxxx
0,35	xx		xxx	x	
0,4	xx	xxxxxxx	xx	xxx	xxx
0,45	xxxxxxxx	xxxxx	xxxxx	x	
0,5		x	xx	xxxxxx	
0,55	x	x		x	
0,6	x				

2. Halothanenarkose

Es wurden insgesamt 17 Versuche durchgeführt. Eine Ratte im Gewicht von 160 g wurde in einem Glaszylinder mit Halothane narkotisiert, bis sie sich nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten konnte. Die Narkose wurde im Exsikkator mit 1,5 Vol. % fortgesetzt. Bei dieser Konzentration hielt die Narkose für die Dauer des Versuches an. Die erste deutliche Veränderung, eine Bradycardie, trat bei 0,6 atu ein (siehe Abbildung 2).

Anzahl der Versuche: $n = 17$

Mittelwert des Druckes: $\bar{x} = 0,591 \text{ atu}$

Mittlere Streuung des Mittelwertes: $\Delta \bar{x} = \pm 0,015 \text{ atu}$

Die 17 Versuche mit Halothane ergaben regelmäßig eine Bradycardie. Verteilung der Werte und Streuung sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen. Bei der Aufzeichnung dieser EKG fiel auf, daß sie schon zu Beginn der Versuche sehr flach waren. Oft konnte man die P-Zacke kaum erkennen, die T-Zacke fehlte fast regelmäßig. Einige Versuche wurden mit niedrigerer Konzentration durchgeführt. Die Amplituden des EKG waren deutlicher, jedoch erwachten die Tiere kurz nach Beginn der Evakuierung. Die Narkose war also nicht tief genug.

3. Äthernarkose

Es wurden insgesamt 23 Versuche durchgeführt.

Eine Ratte von 160 g Gewicht wurde in einem Glaszylinder mit Äther narkotisiert. Nach Eintritt der Narkose wurde die Ratte in den Exsikkator gelegt, der 3 Vol.% Äther enthielt. Die erste deutliche Veränderung bei diesen Versuchen war eine Abflachung der T-Zacke; sie trat bei 0,6 atu auf.

Anzahl der Versuche: $n = 23$

Mittelwert des Druckes: $\bar{x} = 0,528 \text{ atu}$

Mittlere Streuung des Mittelwertes: $\Delta\bar{x} = \pm 0,014 \text{ atu}$

Bei Äther trat fast regelmäßig eine Abflachung der T-Zacke auf (siehe Abbildung 3). Die einzelnen Werte streuen erheblich, wie aus der Tabelle 1 zu entnehmen ist.



0,1 atu

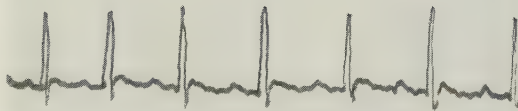


Abbildung 3

0,6 atu

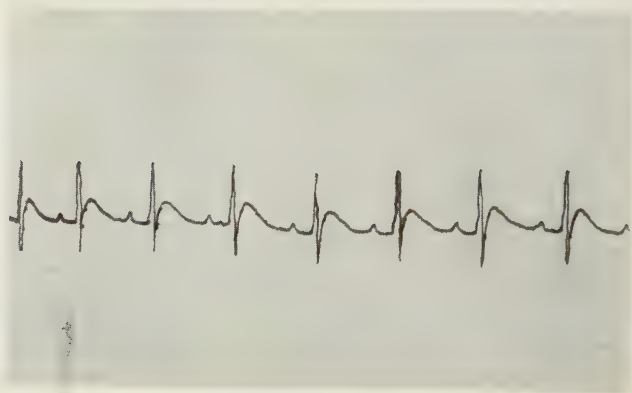


Abbildung 4a

0,1 atu

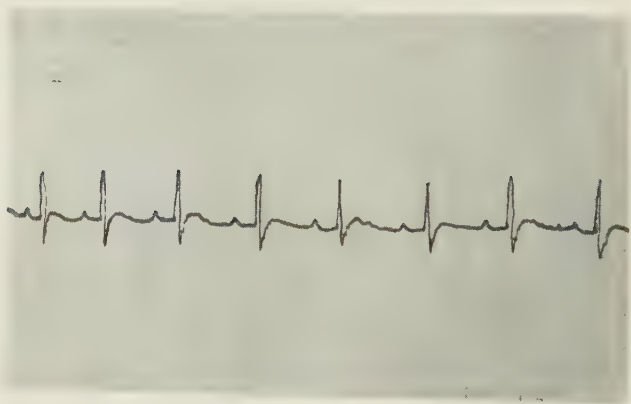


Abbildung 4b

0,45 atu

4. Äthanolnarkose

Es wurden insgesamt 20 Versuche durchgeführt.

Einer Ratte im Gewicht von 125 g wurden 50 ml/kg Körpergewicht einer 12%igen Lösung sondiert. Die erste Veränderung im EKG war eine Abflachung der T-Zacke, die bei 0,45 atu auftrat (siehe Abbildung 4).

Anzahl der Versuche: $n = 20$

Mittelwert des Druckes: $\bar{x} = 0,5 \text{ atu}$

Mittlere Streuung des Mittelwertes: $\Delta\bar{x} = \pm 0,016 \text{ atu}$

Auch bei den Versuchen mit Äthanol trat eine einheitliche Veränderung, nämlich eine Abflachung der T-Zacke, auf. Die Drucke, bei denen die Schädigung am Herzen sichtbar wurde, streuen (siehe Tabelle 1). Es liegen 9 von 20 Werten bei 0,5 und 0,55 atu.

5. Ohne Narkose

Es wurden insgesamt 14 Versuche durchgeführt.

Es wurde eine Ratte im Gewicht von 130 g kurz mit Äther narkotisiert, um die Elektroden befestigen zu können. Das Tier war frei schwebend an einem Stativ aufgehängt. Die erste deutliche Veränderung war eine Hebung der ST-Strecke bei 0,55 atu (siehe Abbildung 5).

Anzahl der Versuche: $n = 14$

Mittelwert des Druckes: $\bar{x} = 0,540 \text{ atu}$

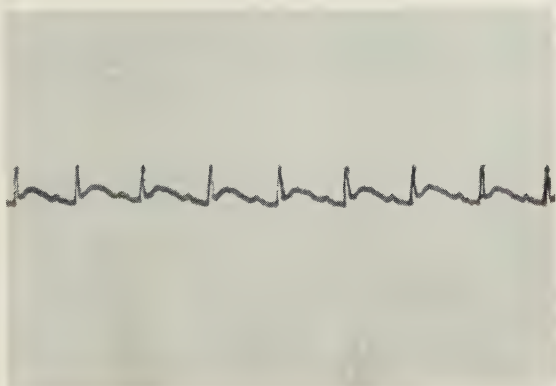
Mittlere Streuung des Mittelwertes: $\Delta \bar{x} = \pm 0,013 \text{ atu}$

Bei diesen Versuchen trat regelmäßig eine Hebung der ST-Strecke auf. Die einzelnen Werte streuen nicht sehr; 9 von 14 Werten liegen bei 0,55 atu.

II. Versuchsserie mit Thyroxin-Vorbehandlung

Die Tiere wurden an 6 aufeinanderfolgenden Tagen mit 6 mg/kg Körpergewicht DL-Thyroxin subc. gespritzt. Die Dosis wurde so hoch gewählt, um in möglichst kurzer Zeit eine Thyreotoxikose herbeizuführen. Bei den meisten Tieren trat schon am 3. Tag ein Gewichtsstillstand ein. Nach Beendigung der Thyroxininjektionen hatte ein Teil der Tiere 10-20 g des Körpergewichts verloren. Sie waren sehr erregt, und bei einigen von ihnen ließ sich schon zu Beginn der Versuche eine Tachycardie nachweisen.

Am 7. Tag wurden die Versuche in der gleichen Weise und mit denselben Narkotika wie in der Serie I durchgeführt. Die Ergebnisse der Serie II sind aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich.



0,1 atu

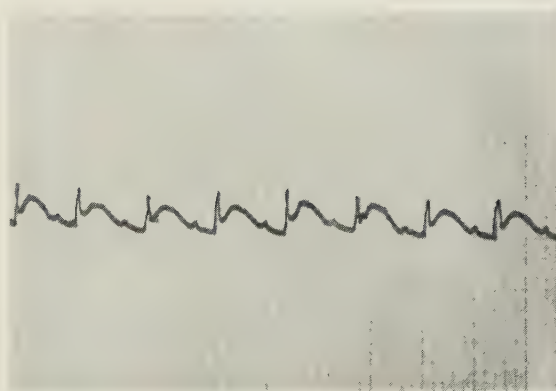


Abbildung 5

0,55 atu

Tabelle 2 Zusammenfassende Darstellung

n = Anzahl der Versuche

$\bar{x}$ = Mittelwert des Druckes (atu)

$\Delta \bar{x}$ = Mittlerer Fehler des mittleren Druckes (atu)

1. Versuchsreihe ohne Thyroxin-Vorbehandlung

Narkosemittel	n	$\bar{x}$ in atu	$\Delta \bar{x}$ in atu	Veränderung im EKG
Barbital	20	0,593	$\pm 0,012$	Bradycardie
Halothane	17	0,591	$\pm 0,015$	Bradycardie
ohne Narkose	14	0,540	$\pm 0,013$	Senkung der ST-Strecke
Äther	23	0,528	$\pm 0,014$	Abflachung der T-Zacke
Äthanol	20	0,500	$\pm 0,016$	Abflachung der T-Zacke

2. Versuchsreihe mit Thyroxin-Vorbehandlung

Narkosemittel	n	$\bar{x}$ in atu	$\Delta \bar{x}$ in atu	Veränderung im EKG
Barbital	13	0,446	$\pm 0,019$	Hebung und Senkung der ST-Strecke
Halothane	13	0,427	$\pm 0,017$	Bradycardie
ohne Narkose	12	0,413	$\pm 0,018$	Abflachung und Erhöhung der T-Zacke
Äther	14	0,425	$\pm 0,024$	Senkung und Hebung der ST-Strecke
Äthanol	11	0,318	$\pm 0,017$	Senkung und Hebung der ST-Strecke

Auch bei der zweiten Versuchsreihe wurde der Mittelwert des Druckes, bei dem eine merkliche Veränderung im EKG auftrat und seine mittlere Streuung berechnet. Die Veränderungen waren in den einzelnen Gruppen nicht so einheitlich wie in der Serie 1. So kam es z. B. bei einigen der Tiere, die mit Barbital narkotisiert waren, zu einer Senkung, bei anderen zu einer Hebung der ST-Strecke. Beides wurde als Veränderung gewertet.

Die Einzelwerte der Drucke, bei denen die charakteristischen Veränderungen auftraten, sind in Tabelle 1 aufgeführt. In beiden Versuchsserien wurde für jedes Narkotikum der mittlere Druck, bei dem die Veränderung auftrat und die mittlere Streuung des Mitteldruckes berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der mit Thyroxin behandelten und der nicht-behandelten Tiere gegenübergestellt. Die Ergebnisse der Untersuchungen an Mäusen sind aus Tabelle 4 und 5 zu entnehmen.

Tabelle 3

Für die untersuchten Narkotika sind die Mittelwerte der Versuchsreihen ohne Thyroxin (1. Spalte) und mit Thyroxin (3. Spalte) zusammen mit der Signifikanz der beiden Meßreihen (2. Spalte) aufgeführt.

Signifikanz x bedeutet $P < 0,1$
 xx bedeutet $P < 0,01$
 xxx bedeutet $P < 0,001$

Narkosemittel	Mittelwerte ohne Thyroxin atu	Signifikanz	Mittelwerte mit Thyroxin atu
Barbital	→ 0,593 + 0,012 -	← xxx →	0,446 ← + 0,019 -
Halothane	x 0,591 x + 0,015 -	← xxx →	0,427 + 0,017 -
ohne Narkose	x 0,540 x x + 0,013 -	← xxx →	0,413 ← + 0,018 - x x x
Äther	x 0,528 + 0,014 -	← xxx →	0,425 x + 0,024 -
Äthanol	→ 0,500 + 0,016 -	← xxx →	0,318 + 0,017 ← -

Tabelle 4

O₂-Mangel-Symptome bei verschiedenen Narkotika in Abhängigkeit vom Druck. Es wurde der Tod der Mäuse registriert. Jedes x bedeutet einen Versuch.

Unterdruck in atu	Barbital	ohne Narkose	Äthanol
0,7		x	xx
0,71	x		x
0,72		x	
0,73			
0,74		xx	xx
0,75		x	
0,76	xx	xx	x
0,77	x	x	xxx
0,78		xx	xx
0,79	xx	xxxx	x
0,80	xxxxx	xxxxx	xxxx
0,81	xxxxx		xxx
0,82	x	x	x
0,83	xx		
0,84	x		

Tabelle 5

Gegenüberstellung der Versuche an Ratten und Mäusen. In Spalte 1 sind die mittleren Drucke, bei denen Veränderungen im Ratten-EKG auftraten, angegeben. In Spalte 2 sind die mittleren Drucke, bei denen der Tod der Mäuse eintrat, aufgeführt.

Narkosemittel	Mittelwerte der Drucke (Ratten) in atu	Mittelwerte der Drucke (Mäuse) in atu
Barbital	0,593	0,798
ohne Narkose	0,540	0,774
Äthanol	0,500	0,772

D. DISKUSSION

Die Untersuchungen der ersten Serie ergaben (siehe Tabelle 1):

Die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel ist bei Tieren, die mit Barbital oder Halothane narkotisiert wurden, geringer als bei nicht-narkotisierten. Dagegen wird sie in Äther- oder Äthanolnarkose gegenüber wachen Tieren erhöht.

Die größere Empfindlichkeit der mit Äthanol narkotisierten gegenüber nicht-narkotisierten Tieren steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von KLAUTKY, der bei allen untersuchten Narkotika eine Senkung des Grundumsatzes gegenüber wachen Tieren fand, mit Ausnahme des Äthanol, bei dem der Grundumsatz unverändert blieb. Mit den Ergebnissen, die KLAUTKY erhielt, war zu rechnen, da sich der Umsatz bei narkotisierten Tieren nur aus dem Grundumsatz berechnet, während sich bei wachen Tieren der Umsatz aus dem Ruheumsatz und dem Energiestoffwechsel durch Spontanbewegungen zusammensetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht der Sauerstoffbedarf des ganzen Tieres bestimmt, sondern nur die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel in Narkose. Der Grundumsatz gibt ja keinen Aufschluß über die Verteilung des Sauerstoffbedarfs im Körper. Die Arbeit von LASSEN (1959) über die Sauerstoffaufnahme des Gehirns beim Menschen in Narkose mit Äthanol (BATTEY, HEYMAN und PATTERSEN - 1952, 1953 und 1956) und mit Barbituraten ergaben, daß die Sauerstoffaufnahme bei Äthanol bis zu 30% und bei Barbital bis zu 50% reduziert war. Aus dieser Arbeit und der Dissertation von KLAUTKY (1958), der einen unveränderten Grundumsatz bei Äthanol und eine Senkung bei Barbital von 24% fand, kann man schließen, daß der Sauerstoffverbrauch in den einzelnen Organen verschieden groß ist.

Ordnet man in der 2. Versuchsreihe, in der die Tiere mit Thyroxin vorbehandelt waren, die Narkotika nach steigenden Unterdrücken, bei denen eine Veränderung im EKG auftrat, so stellt man fest, daß die Reihenfolge - Barbital, Halothane, Äther, "ohne Narkose", Äthanol - dieselbe ist wie bei der Serie ohne Thyroxin mit Ausnahme der Ergebnisse "ohne Narkose" - Äther. Eine Gegenüberstellung der mit Thyroxin behandelten und der nicht-behandelten Tiere ergibt, daß die Veränderungen im EKG bei den vorbehandelten Tieren im Durchschnitt um 0,145 min früher eintreten (siehe Tabelle 3).

Eine gewisse Unsicherheit liegt in dem Maß für die Tiefe der Narkose; verschiedene Tiere sprachen auf gleiche Dosierung der Narkotika unterschiedlich an. Dies lag zum Teil an der Außentemperatur und dem Ernährungszustand.

Besonders empfindlich gegenüber diesen äußeren Faktoren waren die mit Thyroxin vorbehandelten Tiere. In einer dieser Versuchsreihen starben 8 von 10 Tieren, da sie durch ein Versehen einen Tag vor dem Versuch nicht gefüttert worden waren.

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Auswertung der EKG dar. Es traten nämlich bei den Versuchen keine einheitlichen Veränderungen im EKG auf. Deshalb wurden verschiedene Veränderungen als Schädigung gewertet, obwohl man nicht weiß, ob sie einen vergleichbaren Grad der Schädigung anzeigen. Die Versuche an Mäusen, bei denen der Tod registriert wurde, haben aber qualitativ dasselbe ergeben wie die Versuche an Ratten. Daraus kann geschlossen werden, daß das Ergebnis durch die Interpretation der Veränderungen nicht wesentlich beeinflußt wird.

Auch die Deutung der Veränderungen am EKG ist schwierig, da in allen Versuchsreihen nur die zweite Ableitung registriert wurde und von jedem Tier nur ein EKG zur Verfügung stand. Überträgt man die Erfahrungen am EKG des Menschen, so ergeben sich folgende Hinweise:

Die Bradycardie weist auf einen Vagusreiz oder eine Sympathicuslähmung bzw. eine Reizung oder Lähmung intracardialer Zentren hin. Eine Senkung der ST-Strecke kann durch eine Erregungsabschwächung der Innenschicht des Myocards infolge Sauerstoffmangels hervorgerufen werden. Bei einer Hebung der ST-Strecke kann auf eine Erregungsminderung der Außenschicht des Myocards geschlossen werden.

In Übertragung der Versuchsergebnisse dieser Arbeit auf den Menschen kann folgendes geschlossen werden:

1. Eine Narkose mit Barbitol oder Halothane, bei der die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel herabgesetzt ist, müßte für den Patienten bei gleichzeitigem Sauerstoffmangel weniger Gefahr mit sich bringen als eine Narkose mit Äther oder Äthanol.
2. Liegt ein Herzfehler vor, bei dem die Sauerstoffversorgung eingeschränkt ist, so sollte nur eine solche Narkose gewählt werden, die den Sauerstoffbedarf herabsetzt. In diesem Fall müßten Barbitol oder Halothane bevorzugt werden.
3. Besteht bei einem Patienten eine Thyreotoxikose, so sollte man eine Anästhesie mit Äther möglichst vermeiden.
4. Eine Alkoholvergiftung bei Thyreotoxikose müßte auf Grund dieser Ergebnisse bei Eintritt eines Sauerstoffmangels gefährlich sein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Empfindlichkeit des Herzens narkotisierter und nicht-narkotisierter Ratten gegenüber Sauerstoffmangel mit Hilfe des EKG bestimmt. Innerhalb zweier Versuchsreihen wurde von 157 Tieren das EKG registriert. Davon waren 63 Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen mit 6 mg/kg Körpergewicht DL-Thyroxin subc. behandelt worden, 94 Tiere waren nicht vorbehandelt.

Folgende Narkotika wurden untersucht:

1. Natrium-Barbital
180 mg/kg Körpergewicht als 10%ige Lösung.
2. Halothane
Die Narkose wurde mit hoher Konzentration begonnen, bis die Tiere sich nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten konnten und mit 1,5 Vol.% fortgesetzt.
3. Äther
Die Narkose wurde mit hoher Konzentration eingeleitet und mit 5 Vol.% fortgeführt.
4. Äthanol
50 ml/kg Körpergewicht als 12%ige Lösung mit Hilfe einer Magensonde.

Barbital und Halothane setzten die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Sauerstoffmangel im Vergleich zu den nicht-narkotisierten Tieren herab. Dagegen ist der Sauerstoffverbrauch der mit Äther und Äthanol narkotisierten Tiere gegenüber nicht-narkotisierten gesteigert.

In der zweiten Versuchsreihe, also bei den Tieren, die mit Thyroxin vorbehandelt waren, ist die Reihenfolge der Narkotika, geordnet nach steigenden Unterdrücken, bei denen eine Veränderung im EKG auftrat, die gleiche mit Ausnahme "ohne Narkose" - Äther. In dieser Versuchsreihe trat die EKG-Veränderung durchschnittlich um 0,145 atu früher ein als in der ersten Versuchsreihe.

Die Versuche an narkotisierten und nicht-narkotisierten Mäusen, die mit Barbital- und Äthanolnarkose durchgeführt wurden, um festzustellen, ob man die gleichen Ergebnisse erhält, wenn man den Tod der Tiere registriert, ergaben dieselbe Reihenfolge Barbital - "ohne Narkose" - Äther. Auf Grund dieser Ergebnisse mußte eine Narkose mit Barbital oder Halothane bei gleichzeitigem Sauerstoffmangel ungefährlicher sein als eine, die den Sauerstoffverbrauch steigert.

Zur Anästhesie von Patienten mit einer Thyreotoxikose oder einem Herzfehler, der die Sauerstoffversorgung einschränkt, sollte nur ein Narkotikum gewählt werden, welches den Sauerstoffbedarf nicht steigert.

Eine Alkoholvergiftung bei Thyreotoxikose muß auf Grund dieser Untersuchungen bei Eintritt eines Sauerstoffmangels gefährlich sein.

F. LITERATUR

1. Barfod, H. : Beitrag zur Differentialdiagnose der isolierten ST-Hebung im Elektrokardiogramm. *Ärztl. Wochenschrift* 14, 774 (1959)
2. Battey, L. L., Pattersen, J. L. und Heyman, A. : Effect of Methyl- and Ethylalcohol on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption. *Am. J. Med.* 13, 105 (1952)
3. Battey, L. L., Pattersen, J. L. und Heyman, A. : Effects of Methylalcohol on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *J. Am. Med. Ass.* 152, 6 (1953)
4. Battey, L. L., Pattersen, J. L. und Heyman, A. : Effect of Methylalcohol on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *A. M. A. Arch. Neurology and Psychiatry* 76, 252 (1956)
5. Klautky, R. S. : Der Einfluß verschiedener Narkotika auf den Stoffwechsel der Ratte. Dissertation Mainz 1958.
6. Lassen, N. A. : Cerebral Blood Flow and Oxygen Uptake. *Physiol. Rev.* 39, 183 (1959)
7. Lutz: Persönliche Mitteilung 1960
8. Snedecor, G. W. : Statistical Methods applied to Experiments in Agriculture and Biology. 4th ed. The State College Press Ames, Iowa 1950

LEBENS LAUF

Am 22. Juli 1933 wurde ich als zweite Tochter des Oberstleutnants der Schutzpolizei Erich Petrasch und seiner Ehefrau Elly, geb. Drees, in Koblenz geboren. Von 1940-1944 besuchte ich die Volksschule in Heidenheim. Anschließend ging ich bis 1949 zur Schiller-Oberschule. Von 1949-1954 besuchte ich die Hildegardisschule in Bingen und habe dort 1954 die Reifeprüfung bestanden. Von 1954-1956 war ich Praktikantin in der Adler-Apotheke in Mainz. Nach meinem pharmazeutischen Vorexamen begann ich 1956 mit dem Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Nach dem 1. Semester wechselte ich zur Medizin über. Im Sommer 1958 bestand ich an der gleichen Universität die ärztliche Vorprüfung.

Ich beabsichtige, nach dem 6.klinischen Semester, im Sommer 1961, das medizinische Staatsexamen abzulegen.



